

Ars Pharmaceutica

Importancia de los estudios de seguridad tras la comercialización de un fármaco: el ejemplo de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 en pacientes con insuficiencia cardiaca

Cristóbal Gallego Muñoz¹, Francisco Javier Ferreira Alfaya², Nieves Guerrero Navarro³

¹ Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria. Hospital Reina Sofía (Murcia).

² Farmacéutico comunitario. Universidad de Granada.

³ Enfermera. Hospital Nuestra Señora de la Merced (Osuna, Sevilla).

Carta al editor Letter to the Editor

<http://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942017000300001>

Señor director:

Correspondencia Correspondence

Cristóbal Gallego Muñoz
Hospital General Universitario Reina
Sofía
Avda. Intendente Jorge Palacios, 1,
30003, Murcia
toba_gallego@hotmail.com

Financiación Fundings

Sin Financiación

Conflicto de interés Competing interest

Sin conflictos de intereses

La diabetes mellitus (DM) y la insuficiencia cardiaca (IC) son dos patologías que coexisten en numerosas ocasiones, de tal forma que la primera favorece el desarrollo de la segunda y le confiere un peor pronóstico. Pero el uso de los hipoglucemiantes en pacientes con enfermedad cardiaca establecida, especialmente IC, no está exento de complicaciones, habiéndose publicado numerosos estudios de seguridad cardiovascular¹.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) son fármacos análogos peptídicos que actúan sobre dicha enzima, anulando la acción inhibitoria que ésta tiene sobre las hormonas llamadas incretinas, que son una serie de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Uno de los efectos más importantes de las incretinas es la secreción de insulina por el páncreas y la disminución en los niveles de glucosa en sangre. Por tanto, cuando la DPP-4 es inhibida, la vida media de las hormonas incretinas es mayor, pudiendo realizar sus acciones durante más tiempo, por lo que resultan de interés en el tratamiento antidiabético oral.

En la actualidad son cinco los iDPP-4 comercializados en España: saxagliptina, alogliptina, sitagliptina, vildagliptina y linagliptina.

En la Reunión Anual de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) de 2013 se presentó un estudio² en el que se comparaban 128 pacientes con IC en clase funcional I-III de la New York Heart Association con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media del 30 % y DM tratados con vildagliptina frente a 126 pacientes tratados con placebo, no encontrándose diferencias respecto a la incidencia de eventos cardiovasculares. En 2015 se publicó un metaanálisis³ con 17.000 pacientes tratados con vildagliptina comparada con placebo u otros hipoglucemiantes, que muestra la seguridad cardiovascular del fármaco, tanto en eventos adversos como en hospitalizaciones.

En 2013 se publicaron los primeros estudios de seguridad cardiovascular con iDPP4. Scirica et al demostraron la seguridad de saxagliptina en el evento primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no fatales⁴. Sin embargo, se evidenció un aumento significativo de las hospitalizaciones por IC (HR 1,27; IC95% 1,07-1,51; p=0,007). Cuando se analizaron de forma específica los pacientes que habían requerido hospitalización por IC se objetivó que la incidencia disminuía a lo largo del tiempo y además, los pacientes

con mayor tasa de hospitalizaciones por IC tenían, al menos, otros dos factores de riesgo adicionales, como eran una filtración glomerular ≤ 60 mL/min/m², una concentración del fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) más elevada (> 332 pg/mL) e IC previa⁵.

En otro estudio⁶, White et al estudiaron la seguridad de alogliptina en prevención secundaria, en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo, encontrándose una tendencia no significativa al incremento de hospitalizaciones por IC en los pacientes tratados con antidiabético (HR 1,19; IC95% 0,89-1,58; $p=0,220$). En un análisis secundario⁷ por subgrupos posterior, la alogliptina se asoció a un aumento de hospitalizaciones por IC en pacientes sin historia previa de IC (HR 1,76; IC95% 1,07-2,90; $p=0,026$), que no se objetivó en pacientes con historia previa de IC.

Tras la publicación de estos estudios, que propició cierta inseguridad en las sociedades científicas, se publicaron varios metaanálisis y estudios observacionales. En tres de estos metaanálisis⁸⁻¹⁰, debido a la influencia de los pacientes del estudio de Scirica et al, se observó un aumento de las hospitalizaciones por IC.

El último de los estudios controlados de seguridad cardiovascular¹¹ se publicó en 2015 y evaluó la seguridad de sitagliptina en pacientes con enfermedad vascular establecida. Tanto en el objetivo primario como en las hospitalizaciones por IC (HR 1; IC95% 0,83-1,20; $p=0,98$), la sitagliptina se mostró neutra frente al tratamiento estándar. En un análisis secundario posterior¹², se concluyó que el uso de sitagliptina no influía en el riesgo de hospitalizaciones por IC, tanto en conjunto como en el subgrupo de pacientes de alto riesgo.

Con todos estos datos, la *Food and Drugs Administration* (FDA) emitió en 2016 una nota¹³ advirtiendo la asociación entre el uso de saxagliptina o alogliptina y la presentación de IC. Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento no se ha pronunciado hasta el momento.

En conclusión, y a expensas de los resultados definitivos de los estudios de seguridad con linagliptina, sitagliptina sería el iDPP4 de elección en pacientes con IC.

Con este breve repaso sobre la seguridad de los iDPP-4, pretendemos resaltar la importancia de la farmacovigilancia y de la realización de estudios de seguridad que permitan esclarecer las hipótesis que pudieran surgir a partir de los ensayos pivotaes de cualquier fármaco.

Todo por el bien de los pacientes presentes y futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18:891-975.
2. McMurray J. The vildagliptin in ventricular dysfunction diabetes (VIVID) trial. *Heart Failure Congress of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association; 2013. Abstract 99.*
3. McInnes G, Evans M, del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17:1085-92.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369:1317-26.
5. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jaro-lim P et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130:1579-88.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369:1327-35.
7. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015; 385:2067-6.
8. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24:689-97.
9. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32:147-58.
10. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 181:239-44.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:232-42.

12. McGuire DK, van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1:126-35.
13. U. S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [consultado 1 Sep 2017]. Disponible en :<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>.